Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Erof. Dr. Schulemann.

„Beiträge zur Toxikologie des Spartein und einiger Sparteinderivate."

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn.

Vorgelegt am 18. September 1939
von
Walter Enste
aus Bonn

BONN 1939,
Anton Brand.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Schulemann
Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in tiefer Dankbarkeit!

Wie bereits aus Kräuterbüchern des 16. Jahrhunderts hervorgeht, wird dem Besenginster schon von alters her in der Volksmedizin eine abführende, brecherregende, blutreinigende, harn- und schweißtreibende Wirkung zugeschrieben. So fand und findet auch heute noch diese Droge im Volke Anwendung bei Kreislauf-Störungen und vielen chronischen Stoffwechsel-Erkrankungen.

Gleich zahlreichen anderen Alkaloiden hat man auch versucht das Hauptalkaloid des Besenginsters, das Spartein, therapeutisch anzuwenden. Jedoch sind die Meinungen über die therapeutische Verwendbarkeit dieser Substanz infolge der vielfach widersprechenden klinischen Ergebnisse sehr geteilt.

Zum ersten Male scheint das Spartein von Fronmüller in die Klinik als Diureticum eingeführt worden zu sein. Über recht widersprechende Ergebnisse wird berichtet. So empfielt der Russe Kurloff dieses Mittel als mildes Cardiacum bei beginnenenden Compensations-Störungen. Ein Sammelreferat über die therapeutischen Ergebnisse verschiedener Autoren mit der Droge als Diureticum, Cardiacum und Heilmittel bei Arrhythmien mit anschließender Schilderung seiner eigenen Erfahrungen gibt uns Lewaschew (Kasan). Weiterhin sei hier auf die zahlreichen Veröffentlichen vor allem von französischer Seite über klinische Erfahrungen mit Spartein als Herzmittel (Germain-Sée, Laborde, Legris u. a.) hingewiesen. Spärlicher sind die Berichte über die Anwendung dieses Alkaloids als erfolgreiches Wehenmittel (Kleine), Abführmittel (Dixon) oder Corneal-Anästheticum und Mydriaticum (Guinard, Meyer).

Die sich häufig widersprechenden Angaben geben kein klares Bild über Indikation und Anwendungsmöglichkeit. Das ist vielleicht z. T. bedingt durch die Tatsache, daß wirksame und letale Dosis nahe beisammen liegen, z. T. durch Verschie-

denheit des chemischen Reinheitsgrades der bei den jeweiligen Versuchen verwandten Substanzen.

Symptomatologie:

Kreislauf (Herz und Gefäße): Hier wird sowohl eine vagotrope, der Digitalis ähnlicheEinwirkung beschrieben (Voigt, Germain-Sée), als auch jede verwandte Wirkung mit ihr abgestritten (Fick). Ferner wird einerseits eine hemmende Wirkung auf das Reizleitungssystem am Herzen beschrieben (Hildebrand) andererseits jeder Einfluß auf das Herz verneint. (Marius, Leo) Für den peripheren Kreislauf wurde teils eine hyper-, teils eine hypo-tonisierende Wirksamkeit beobachtet (Fick, Cushny, Mathews, Fromherz.)

Atmung: Spartein zeigt eine ausgesprochene dyspnoische und atemlähmende Wirkung, wobei diese Atemlähmung von den verschiedenen Autoren teils als zentral (Fick), teils als peripher-curareartig (Cushny, Matthews) und endlich als gemischt zentral-peripher (Muto, Ishizaka) erklärt wird.

Nervensystem: Spartein wird in seiner neurotoxischen Wirkung mit Coniin, Nicotin und besonders Curare verglichen. (Heffter, Fick) Weiterhin wird noch eine narcotische (Fick, Cushny, Matthews) sowie eine lokalanästhesierende „cocainähnliche" Wirkung beschrieben. (Heffter, Guinard, Raymond-Hamet).

Quergestreifte Muskulatur: Zunächst wird die curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen im Muskel — speziell in der Atemmuskulatur — erwähnt. (Heffter, Fick) Weiterhin wird vom Spartein als einem allgemeinmuskulären Kontrakturgift ähnlich dem Collidin und Chinindin gesprochen (Breuckmann).

Sonstige Wirkungen des Spartein: Es wird noch berichtet über eine mydriatische Komponente (Meyer), eine Anregung und Verstärkung der Eingeweide-Automatie mit Tendenz zu Erbrechen, Diarrhoen, Defäkation und Urinieren (Hefter), Wirkung als Rubefaciens (Mitschell-Clarke).

Eine diuretische Komponente wird teils bejaht (Laborde Clarke, Legris), teils abgestritten (Stössel, Lewaschew). Neuerdings wird eine wehensteigernde und anreizende Einwirkung hervorgehoben (Kleine).

Tier-Versuche:

Die weitaus meisten Versuche mit Spartein wurden an Fröschen und Kaninchen durchgeführt. Daneben wird in der Literatur auch über die tierexperimentelle Anwendung der Substanz an Mäusen, Meerschweinchen, Tauben, Katzen, Hunden und deren isolierten Organen berichtet.

Die Darreichung erfolgte sowohl per os, als auch subcutan intramuskulär und intravenös. Einen zusammenfassenden Überblick über die Höhe der, gemäß Tierart und Applikationsweise schwankenden toxischen Dosen gibt die „Zusammenstellung toxischer und letaler Dosen" nach Flury und Zernik.

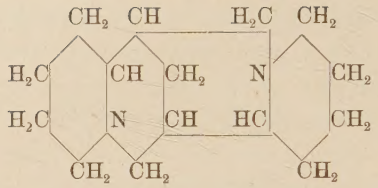
Chemie:

Das Spartein wurde von Stenhouse im Jahre 1851 als Leitalkaloid des Besenginsters (Sarothamnus acoparius) entdeckt. Es ist mit dem 1880 von Liebscher aus Lupinus luteus dargestellten „Lupinidin" identisch.

Spartein findet sich vor allem in Zweigen, Blättern, Blüten und reifen Früchten des Besenginsters, der einen Maximalgehalt an diesem Alkaloid von ca. 3% im Mai in den jungen Zweigen zur Zeit der Vollblüte aufweist. Das reine Alkaloid wird als eine linksdrehende, farblose, dickflüssig-ölige, schwach anilinartig riechende Flüssigkeit von sehr bitterem Geschmack beschrieben, die mit Säuren schön krystallisierende wasserlösliche Salze liefert.

Zum therapeutischen Gebrauch ist es als schwefelsaures Salz (Sparteinum sulfuricum) im Handel.

Für das Spartein, $C_{15}H_{26}N_2$ wird folgende Konstitution angenommen:



Neben dem Spartein finden sich im Ginsterextrakt: Die beiden Alkaloide Sarothamnin und Genistein, von denen das letztere ähnlich dem Spartein, nur etwas schwächer wirksam ist. Ferner wurden isoliert das Scoparin, ein mehrwertiges Phenol mit einer diuretischen Wirkung, weiterhin das Oxytyramin mit vasoconstrictorischer Komponente und einige chemisch noch unbekannte Fraktionen unklarer Wirkung.

Als Hauptwirkungen des Spartein werden beschrieben: Wirkung auf das Reizleitungssystem des Herzens, periphere Lähmung, diuretische Wirkung und Erregung von Darm sowie Gebärmutter.

Nähere Einzelheiten über Chemie und Pharmakologie der Besenginster-Alkaloide sind besonders von dem Forschungslaboratorium von Merck/Darmstadt veröffentlicht worden.

Aufgabenstellung:

Ausgehend von den Alkaloiden der Lupine sind von Winterfeld – Freiburg Derivate des Spartein dargestellt worden, deren pharmakologische Untersuchung durchzuführen war.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Ergebnisse von Vergleichsversuchen an weißen Mäusen mit Spartein und drei ihm verwandten Verbindungen, die sich von den Lupinus-Alkaloiden ableiten und unter den Bezeichnungen „W_1“, „W_2“ und „W_3“ geprüft wurden, berichtet.

Um vergleichbare Versuchsbedingungen zu schaffen wurden männliche weiße Mäuse möglichst gleichen Alters und Gewichtes aus gleicher Zucht verwandt.

Die Verabreichung der zu prüfenden Substanz erfolgte subcutan, nachdem die Tiere 24 Stunden nüchtern geblieben waren. Die Lösungen wurden vor jedem Versuche frisch hergestellt und in einer immer gleichen Gesamtmenge von 0,5 cm^3 injiziert.

Spartein.

Bei den anschließend besprochenen Tierversuchen wurde das Spartein in Form seines gut wasserlöslichen, bitter schmecken den schwefelsauren Salzes verwandt.

Wirkungsweise: Ich konnte folgendes beobachten: Bei den Tierversuchen mit Spartein stand die Störung der Atmung im Vordergrund. Zunächst kommt es zu einer zunehmenden Lähmung der phrenicocostalen Atemmuskulatur, mit deutlicher Verlagerung der Atmung auf die accessorische abdominale und zuletzt die pharyngofaciale Muskulatur. Gleichzeitig ist eine fortschreitende Verlangsamung der Atmung mit kompensatorischer Vertiefung zu beobachten. Später treten dyspnoische Schlingkrämpfe bei hängendem Kopf und würgend-japsenden Schnappbewegungen des Maules auf. Kurz ante exitum leiten vereinzelte, heftige Krampfanfälle den inspiratorischen Atmungs-Stillstand ein.

Schematisiert ergab sich also etwa folgender Verlauf der Atmungs-Störungen:

1. Beginn mit abgeflachter und frequenter Normalatmung.
2. Zunehmende Abdominalatmung mit gleichzeitiger Vertiefung und Verlangsamung.
3. Beginnende Dyspnoe mit reaktiv gesteigerter Tätigkeit der Schlund- Maul-Muskulatur (Schnappen, Würgen).
4. Zunehmende Dyspnoe mit rapidem Absinken der Frequenz,
5. Heftige, vereinzelte Atmungs-Konvulsionen.
6. Tod im Inspirium.

Neben der Atmungs-Störung steht die motorische Schädigung der Versuchstiere im Vordergrund des Vergiftungsbildes.

Im Beginn der Giftwirkung wurden die Tiere unruhig Gleichzeitig bestand eine Steigerung der Reflexerregbarkeit. Anschließend daran kam es zu einem Zustand der Apathie, während Reflexerregbarkeit und Motilität in diesem Stadium noch immer vorhanden waren. Mit zunehmender Dyspnoe trat Unruhe und Ataxie auf, verbunden mit anfallsweisem Tremor des Kopfes und des ganzen Körpers. Der Kopf sank nach vorne ab, der Leib legte sich mit fortschreitender Parese der Extremitäten dem Boden dicht an. Der Schwund der allgemeinen Körperkraft begann dann unter mehr spastischen Symptomen wie eigentümlichem Zittern, zapplig — unbeholfenem Umherkriechen und steif ausgleitenden Lauf- und Flucht-Versuchen. Im schweren Vergiftungsstadium kam es dann schließlich zu einer Unfähigkeit aktiver Fortbewegung sowie zu anfallsweisen klonischen Zuckungen mit intermittierenden tonischen Komponenten und Krampfzuständen. Besonders früh und stark zeigten sich diese Erscheinungen vor allem an den Hinterbeinen. Praeletal pflegten dann zusammen mit den dyspnoischen Anfällen, klonische Krämpfe des ganzen Körpers mit sehr frequentem Extremitäten-Klonus aufzutreten. Nach sehr hohen subcutanen Dosen oder nach intramuskulärer Injektion mäßiger Dosen kam es zu massiven klonischen Schleuderkrämpfen des ganzen Tieres. Im ganzen überwog bei den Spartein-Vergiftungen stets die klonische Komponente gegenüber den tonischen Symptomen. An der Schwanzhaltung der Tiere war keine Besonderheit feststellbar.

Zusammenfassend verliefen die motorischen Störungen durch Spartein in folgender Reihenfolge:

1. Initialstadium mit Hypermotorik, Unruhe, Hyperreflexie.
2. Erschlaffungszustand bei erhaltener allgemeiner Körperkraft und latent intakter Motilität.
3. Stadium der Ataxie und des Tremors mit zunehmender Parese der Extremitäten, besonders der Hinterbeine.
4. Tremor-Anfälle und klonische Zuckungen. Absinken in Seitenlage. Rückenlage wird ertragen.

5. Allgemeine klonische Krampfanfälle des ganzen Körpers mit tödlichem Ausgang.

Neben diesen beiden besonders auffälligen Symptomengruppen der Spartein-Wirkung am Atmungs- und Bewegungs-Apparat ließen sich noch einige Nebenwirkungen beobachten:

Bei fortschreitender Dyspnoe konnte häufig eine häufigere Defäkation und Urinentleerung festgestellt werden, ein Befund, der aber auch vielleicht durch die exkretionsreizende Wirkung des erhöhten CO_2-Spiegels im Blut infolge der Dyspnoe zu erklären ist.

Die durch Spartein getöteten Tiere zeigten meist eine zusammengekauerte Haltung mit geschlossenen Augen und leicht tonisch gebeugten Extremitäten. Die Totenstarre trat bei den Sparteintieren frühzeitig auf, was vielleicht durch starke Milchsäuredurchtränkung der Muskulatur infolge der hochgradigen Dyspnoe, und der zahlreichen Krampfanfälle begründet sein mag.

An den Augen ließen sich keine bemerkenswerten Besonderheiten feststellen.

Die beiden folgenden Versuchsprotokolle mögen zur Veranschaulichung der Spartein-Wirkung dienen.

Versuch I:

Maus von 24 g Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 2,42 mg. Tier-Dosis = 2,904 mg (= 0,5808 ccm einer 0,5 % Spartein-Lösung) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Versuchstieres

15,50 h: Subcutane Injektion der Lösung.

15,58 h: Das Tier ist etwas unruhig, läuft etwas zittrig umher und zeigt beginnende Abdominalatmung.

16,03 h: Apathisch-schläfriger Eindruck. Gute Reflexe.

16,08 h: Leichte Schräglagerung mit Aufstützen des Kopfes und mühsamer Atmung. Zunehmende Dyspnoe.

16,25 h: Bei starken Reizen (Kneifen in Schwanz etc.) zeigt das Tier nur matte Abwehr und versucht mit sehr

schwerfälligen, zittrigen Bewegungen zu fliehen.

16,28 h: Ausgesprochene Tätigkeit der gesamten accessorischen Atemmuskulatur und luftschnappendes Maul. Atemfrequenz gesunken auf 72/min.

16,34 h: Starker Schütteltremor des Kopfes, Herabhängen des Kopfes und flache Ruhelagerung des Tieres. Die Atmungsfrequenz ist gesunken auf 58/min.

16,40 h: Verstärkter Kopftremor, zunehmende Dyspnoe-Beschwerden. Ausgesprochen ziehend-mühsame Abdominalatmung mit Maul-Schlingkrämpfen. Atmung: 50/min.

16,53 h: Die accessorische Maulatmung hat aufgehört, die Abdominalatmung ist flacher und frequenter geworden. Atmung 64/min. Anfallsweise findet sich Kopftremor.

16,56 h: Schleppend-zittrige Bewegungen mit weit ausladenden unsicher-unbeholfenen Beinen.

17,15 h: Atmung kehrt zur Norm zurück, sie ist wesentlich freier und frequenter geworden (138/min.) Auf stärkere Reize hin zittriges Weglaufen.

20,00 h: Keinerlei Besonderheiten gegenüber Normaltieren.

Versuch II:

Maus von 20 g Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 2,70 mg. Tier-Dosis = 2,700 mg (= 0,27 ccm einer 1 % Spartein-Lösung, mit 0,6 % NaCl-Lösung aufgefüllt auf ein Volumen von 0,5 ccm Flüssigkeit) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.

14,08 h: Subcutane Injektion der Lösung.

14,15 h: Starker Tremor am ganzen Körper und Kopf; ausgesprochene Abdominalatmung.

14,18 h: Unruhe, Kopf zu Boden gesenkt.

14,22 h: Flachlagerung des Tieres und zunehmende Dyspnoe.

14,24 h: Schleifend-langsames Umherkriechen.

14,26 h: Stark dyspnoisch-ziehende Krampfatmung mit typisch schnappend japsendem Maul.

14,30 h: Konvulsische Körperzuckungen, starker Kopftremor.

14,31 h: Krampfhafte Körperkonvulsionen mit sprunghaften Bewegungen und heftigem Hinterbein-Klonus.
14,33 h: Einige tonische Streckkrämpfe, Rückenlagerung.
14,35 h: Tod des Tieres. Atemstillstand in Inspirationsstellung.

Versuchs-Tabellen über Spartein:

Tabelle 1

2,3 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	19,5	2,2425	lebt
2	19,5	2,2425	„
3	20,0	2,3000	„
4	20,0	2,3000	„
5	20,0	2,3000	„
6	20,3	2,3345	„
7	20,5	2,3575	„
8	21,0	2,4150	„
9	21,5	2,4725	„
10	22,0	2,5300	„

Tabelle 2

2,42 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	20,0	2,4200	tot
2	20,0	2,4200	lebt
3	24,0	2,9040	„
4	16,0	1,9360	tot
5	21,0	2,5410	„
6	21,0	2,5410	lebt
7	24,0	2,9040	„
8	22,0	2,6620	„
9	24,0	2,9040	„
10	20,5	2,4805	„

Ergebnis

Bei je 10 weißen Mäusen ergaben die auf 20 g Körpergewicht umgerechneten Dosen folgende Resultate:

2,3 mg	10	überlebend	0	tot	Dos. tol. max.
2,42 mg	7	„	3	„	Tödliche Dosen
2,6 mg	4	„	6	„	
2,7 mg	0	„	10	„	

Tabelle 3

2,6 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	15,0	1,9500	tot
2	14,7	1,9110	„
3	16,2	2,1060	„
4	17,0	2,2100	„
5	18,5	2,4050	lebt
6	14,5	1,8850	„
7	15,5	2,0150	„
8	16,0	2,0800	tot
9	19,5	2,5350	„
10	19,5	2,5350	lebt

Tabelle 4

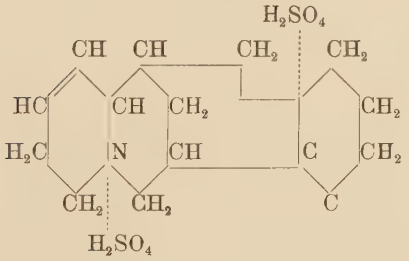
2,7 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	18,0	2,4300	tot
2	17,5	3,3725	„
3	16,3	2,2005	„
4	18,5	2,4975	„
5	18,5	2,4975	„
6	20,0	2,7000	„
7	24,0	3,2400	„
8	21,0	2,8350	„
9	20,5	2,7675	„
10	19,0	2,5650	„

Ergebnisse

1. Symptomatologisch stehen im Vordergrund:
   a) Die ausgesprochene Atemlähmung.
   b) Die mehr zweitrangigen motorischen Schädigungen.
2. Das Spartein wirkt bei entsprechender Dosierung rasch toxisch. (Das Schicksal der Tiere war meist innerhalb einer Stunde entschieden.)
3. Die Grenzdosen liegen eng benachbart:
   Sie liegen zwischen: 0,115 — 0,135 mgr pro Gramm Tier
   2,300 — 2,700 mgr pro 20 g Tier

„W_1“



Di — dehydro — spartein — bisulfat.

Die Versuchssubstanz W_1 wurde den Mäusen als Lösung des Bisulfates injiciert.

Die gelbliche Substanz reagierte in wässriger Lösung stark sauer und wurde daher mittels Normal — NaOH auf schwach saure Reaktion (Kongorot) gebracht.

Wirkungsweise:

Ähnlich der Spartein-Vergiftung, standen auch bei „W_1“ die Störungen im Bereich der Atmung und Motorik im Vordergrund des Zustandsbildes. Ein wichtiger Unterschied zeigte sich aber darin, daß hier im Gegensatz zu Spartein das motorische Symptomenbild gegenüber der Atmungsstörung vorherrschte.

Obwohl die Atmungs-Vergiftung prinzipiell in gleicher Symptomenfolge wie bei den sparteinvergifteten Tieren verlief, war das ganze Bild doch wesentlich milder, unauffälliger. Vor allem fehlten hier die schweren Erscheinungen akuter Dyspnoe mit krampfhaften Würgbewegungen, Luftschnappen und ähnlichen Zeichen hochgradigen Luftmangels, wie diese bei der Spartein-Vergiftung zu beobachten waren. Eine Besonderheit die bei der „W_1"-Vergiftung der Atmung beobachtet werden konnte, bestand darin, daß es häufig praeletal zu einer Koordinations-Störung in der Atem-Muskulatur mit konvulsischem, „Wogen" der Respirationsmuskulatur kam, das dann zum Tod überzuleiten pflegte.

Einen wichtigen Gegensatz zur Spartein-Vergiftung zeigt auch der Umstand, daß die Atmung noch relativ gut erhalten war, während die motorischen Funktionen bereits schwer geschädigt waren.

Stand beim Spartein die ausgesprochene Atmungs-Schädigung im Vordergrund, so war dies bei „W_1" hinsichtlich der motorischen Störungen der Fall. Zwar war auch hier ein Verlauf in ähnlichen Stadien, wie ich sie für das Spartein beschrieb, zu beobachten. Jedoch stand als wesentliches Kennzeichen eine allgemeine schlaffe Parese im Vordergrund. Lange vor Eintritt stärkerer Atmungs-Störungen kam es zu schweren schlaff-paretischen Erscheinungen bei den Versuchstieren mit starkem Zittern, apathischer Schwäche. Der Kopf wurde nicht wie bei Spartein in Winkelstellung aufgestützt, sondern lag lang nach vorne auf den Boden ausgestreckt. In den Endstadien waren die angedeuteten Bewegungsversuche mühsamer, kraftlos.

Reaktion auf äußere Reize schwand früh. Kurz ante exitum traten häufig an Stelle der klonischen Krampfanfälle merkwürdige räkelnd-tonische Wälzbewegungen bei abgestreckten Extremitäten auf. Oft konnte auch ein schnell- und feinschlägiger Tremor in den leicht gebeugten Pfoten der Tiere praeletal — besonders bei Rückenlage — gut beobachtet werden.

Prognostisch war bedeutsam, daß die Tiere, sobald sie Rückenlage ertrugen, stets starben, während sie bei gegenteiligem Verhalten am Leben blieben.

Trat der Tod bei den Spartein-Tieren in der Regel rasch unter einigen schnappend-würgenden Atembewegungen und vereinzelten heftigen konvulsischen Zuckungen ein, so zeichneten sich im Gegensatz dazu die Tiere-„W_1“ durch einen ungewöhnlich langdauernden Todeskampf aus. Die Mäuse lagen oft bis zu einer halben Stunde oder noch länger in einem scheintotartigen Zustand, wobei sich das noch vorhandene Leben nur durch seltene, äußerst feinschlägige Zuckungen an den Pfoten, sowie kaum merkbare, seltene und oberflächliche Atemzüge bemerkbar machte. Das feinste Zeichen für den endgültig eingetretenen Tod wurde darin gefunden, daß das Versuchstier in Rückenlage derart an die Tischkante gelagert wurde, daß der Schwanz frei herunter peudeln konnte. An seiner Spitze waren die letzten und feinsten Lebenszuckungen zu beobachten und seine absolute Ruhigstellung als sicheres Todeszeichen zu bewerten.

Als drittes, sehr bedeutsames Symptom der „W_1“-Vergiftung konnte neben der Störung der Atmung und Motorik eine eigenartige Augenveränderung auffallend häufig beobachtet werden. Sie bestand darin, daß in den fortgeschritteneren Vergiftungs-Stadien die Augäpfel knopfförmig hervorquollen, die äußeren Augenreflexe (Blinzeln etc.) nicht mehr auslösbar waren und — zuweilen bereits intravital, sonst aber sogleich postmortal – eine dichte, milchig-weiße Trübung der Hornhaut auftrat.

Als weitere Symptome der „W_1“-Wirkung fanden sich zuweilen häufigeres Urinieren und Defäkation, eine längere Apathie und Reaktions-Stumpfheit bei überlegenden Tieren.

Versuch I:

Maus von 16,5 g Gewicht. Dosis pro 20 g-Tier = 7,0 mgr. Dosis pro Tier = 5,7750 mgr. (= 0,2887 ccm einer 2 % W_1-

Lösung, mit 0,6% NaCl-Lösung verdünnt auf ein Volumen von 0,5 ccm Flüssigkeit.) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.

16,10 h: Injektion der Lösung subcutan.

16,15 h: Unruhiges Umherlaufen des Tieres.

16,19 h: Strecklagerung und Ruhehaltung des Tieres mit etwas verstärkter Abdominalatmung. Gute Reiz-Reaktion und Reflexerregbarkeit.

16,26 h: Atmung auf 110/min. abgesunken. Ausgesprochene Streckhaltung, Kopf lang nach vorne ausgestreckt.

16,42 h: Atmung abgesunken auf 64/min. Im Vordergrund des ganzen Bildes steht starke motorische Lähmung mit Flachlagerung. Grobkraft nur noch sehr schwach!

16,45 h: Seitliche Strecklagerung des Kopfes. Die Augen des Tieres treten eigenartig-knopfförmig hervor.

16,51 h: Einzelne Kriechversuche mit ausgesprochen steifzittrigen Bewegungen und anfallsweisem Tremor des ganzen Körpers. Danach Übergang zur Ruhelagerung.

17,02 h: Vereinzelte japsende Schnapp-Atmungs-Bewegungen.

17,05 h: Grobkraft ist maximal geschwunden, die Abdominal-Atmung sehr vertieft und verlangsamt (42/min.) Augen weit geöffnet, Exophthalmie. Das Tier wendet sich nur mühsam aus der Rückenlage auf.

17,30 h: Auf starke Reize läuft das Tier langsam-zittrig davon. Atmung frequenter und flacher. Schläfrig.

17,50 h: Tremor; aber wieder gesteigerte Grobkraft. Atmung ist deutlich gebessert.

20,00 h: Tier lebt. Atmung normal. Große Müdigkeit und Tremor, sonst aber normale Reaktion.

Versuch II:

Maus von 17,0 gr. Gewicht. Dosis pro 20 gr. Tier = 8,0 mgr. Dosis pro Tier = 6,80 mgr. (= 0,34 ccm einer 2% Lösung der Substanz verdünnt mit 0,6% NaCl-Lösung auf ein Volumen von 0,5 ccm Flüssigkeit.) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.

15,40 h: Injektion.

15,55 h: Starker Tremor und motorische Unruhe des Tieres.

16,08 h: Schleppend, mühsames Kriechen, Zittern, Keine Grobkraft. Atmung leicht gestört. Augen gequollen.

16,25 h: Japsend-ziehende Atmung von 60/min. Völlig schlaffe Parese und restlos geschwundene Grobkraft.

16,37 h: Anfallsweiser Tremor, rutschend-schlagendes Vorwärtskriechen mit langgestreckt-flachem Körper.

16,54 h: Vereinzelte Körperkonvulsionen. Augenflexe sind negativ und nicht mehr auslösbar.

16,55 h: Wogende Atmung.

17,10 h: Tod des Tieres, mit nachfolgender, rascher weißlicher Trübung der rechtsseitigen und später auch der linken Cornea.

Toxizitäts-Tabellen über W_1

Tabelle 1

4 mg pro 10 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	14,0	2,80	lebt
2	13,5	2,70	„
3	16,5	3,30	„
4	16,8	3,36	„
5	18,5	3,70	„
6	17,0	3,40	„
7	18,2	3,64	„
8	18,5	3,70	„
9	17,2	3,44	„
10	17,5	3,50	„

Tabelle 2

5 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	19,5	4,875	tot
2	18,5	4,625	lebt
3	19,0	4,750	„
4	19,0	4,750	„
5	16,3	4,075	„
6	17,0	4,250	„
7	17,6	4,400	tot
8	15,5	3,875	lebt
9	16,0	4,000	„
10	18,0	4,500	„

Tabelle 3

6 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	12,5	3,75	lebt
2	13,5	4,05	„
3	16,2	4,86	„
4	17,0	5,10	tot
5	15,0	4,50	„
6	14,4	4,32	„
7	14,5	4,35	lebt
8	14,5	4,35	tot
9	16,0	4,80	lebt
10	16,5	4,95	„

Tabelle 4

7 mg pro weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	16,0	5,600	tot
2	19,0	6,650	„
3	16,0	5,600	lebt
4	16,5	5,775	„
5	15,5	4,650	tot
6	16,5	5,775	„
7	18,5	6,500	lebt
8	16,0	5,600	„
9	14,5	5,075	„
10	15,0	5,250	tot

Tabelle 5

8 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	18,5	7,40	tot
2	18,5	7,40	„
3	17,0	6,80	„
4	18,0	7,20	„
5	17,0	6,80	„
6	19,0	7,60	„
7	16,8	6,72	„
8	16,5	6,60	„
9	17,5	7,00	lebt
10	18,0	7,20	tot

Tabelle 6

9 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	17,5	7,875	tot
2	15,5	6,975	„
3	16,0	7,200	„
4	16,0	7,200	„
5	16,0	7,200	„
6	16,0	7,200	„
7	16,5	7,425	„
8	17,0	7,650	„
9	17,0	7,650	„
10	14,5	6,525	„

Ergebnis

Bei je 10 weißen Mäusen ergaben die auf 20 gr. Körpergewicht umgerechneten Dosen folgende Resultate:

4,0 mg : 10 überlebend, 0 tot: Dos. tol. maxima

5,0 mg : 8 „ 2 „
6,0 mg : 6 „ 4 „
7,0 mg : 5 „ 5 „
8,0 mg : 1 „ 9 „
9,0 mg : 0 „ 10 „

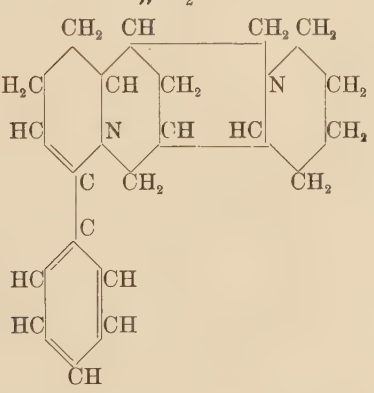
} Tödliche Dosen

Zusammenfassend ergibt sich folgende Übersicht über die Wirkungsweise von „W_1“:

1) Es fanden sich als Hauptwirkung:
   a) schlaff-paretische Lähmung der Skelettmuskulatur.
   b) Atmungs-Störung wie beim Spartein, jedoch milder und langsamer eintretend.
   c) Exophthalmus und starke Corneal-Trübung.
2) Die Substanz wirkt im Gegensatz zum Spartein wesentlich langsamer.

3) Nachwirkungen bei überlebenden Tieren.
4) Die Dosierungsbreite ist größer als bei Spartein. Sie liegt zwischen den Werten:
   0,200—0,450 mgr pro Gramm Tier bzw. 4,000—9,000 mgr pro 20 g Tier.
5) Die toxischen Dosen liegen wesentlich höher als bei Spartein.

„W_2“



Phenyl—dehydrospartein.

Die gelbe wasserunlösliche als Base vorliegende Substanz wurde in der berechneten Menge n/10 H_2SO_4 gelöst und wenn nötig wieder auf schwach saure Reaktion (Kongorot) gebracht.

Wirkungsweise:

Die Tierversuche mit „W_2“ ergaben eine Mittelstellung zwischen Spartein und „W_1“ mit Überwiegen der sparteinartigen Wirkung. Störung der Atmung und Motorik standen wiederum im Vordergrund des Zustandsbildes, wobei die morischen Erscheinungen stärker betont waren.

Die Schädigung der Motorik führte ebenfalls zu schlaffer Parese mit ausgesprochenen Tremor-Zuständen und bei schweren Vergiftungen praeletal sparteinartige Krampfanfälle mit zittrigen Bewegungen und zeitweiligen Krämpfen. Praeletal gingen

die klonischen Krampfanfälle in tonische Streck-Krämpfe der Extremitäten über, wobei besonders bei Rückenlage der Tiere eigenartige, zittrige Greifbewegungen der Pfoten beobachtet wurden.

Die Atmung wurde mehr allmählich und milder, ähnlich der „W_7"-Wirkung gestört, wobei jedoch die Zeichen der Atemnot etwas stärker und gröber zu Tage traten, ohne aber zu einer heftigen agonalen Dyspnoe wie bei Spartein zu führen.

Neben diesen beiden zentralen Störungen der Motorik und Atmung wurden an den Augen zuweilen fibrilläre Zuckungen der Orbicular-Muskulatur mit frequenten Blinzelbewegungen festgestellt. Dagegen kam es nicht zur Bildung von „Knopfaugen" wie dies bei „W_1" zu bemerken war. Auch die Cornea zeigte keine Veränderung.

An der Exkretion konnten keine Veränderungen beobachtet werden.

Es handelt sich also bei „W_2" um eine Substanz mit einer Mittelstellung zwischen Spartein und „W_1".

Versuch I:

Maus von 16,0 g Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 2,4 mgr. Dosis pro Tier / 1,920 mgr (= 0,384 ccm einer 0,5 % Lösung von W_2, verdünnt mit 0,6 % NaCl-Lösung auf Flüssigkeitsvolumen von 0,5 ccm) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.

15,18 h: Injektion der Lösung subcutan.

15,20 h: Das Tier zeigt bei Reizung eine gewisse Hypermotorik und Übererregbarkeit.

15,28 h: Das Tier zeigt eine müde Lagerung mit geschlossenen Augen. Ist aber bei Reizen noch sehr gut reagierend und lebendig.

16,35 h: Die Motorik ist im Sinne einer schlaffen Parese gestört. Die Grobkraft hat merklich nachgelassen (Prüfung: Tier am Schwanz fassen und über den Zeigefinger der anderen Hand hinwegziehen. Dabei Prüfung der Festhaltekraft des Tieres!)

16,51 h: Starker Körpertremor und hochgradiger Schwund der Grobkraft. Rutschend-zittriges Umherbewegen.
16,53 h: Aus der Rückenlage richtet sich das Tier spontan und schnell wieder auf. Atmung ist vertieft und verlangsamt.
16,56 h: Einzelne klonische Extremitäten-Krämpfe, stark apathischer Ausdruck des Tieres.
17,30 h: Das Tier verharrt in müder, schläfriger Lagerung. Bei Reizen läuft es relativ rasch, aber zittrig umher.
17,42 h: Die Atmung des Tieres ist fast wieder normal geworden. Noch immer schläfriger Zustand.
20,00 h: Tier reagiert völlig normal wie andere Tiere. Keine toxischen Nachwirkungen sichtbar.

Versuch II:

Maus von 17,5 gr Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 2,800 mg. Dosis pro Tier = 2,45 mg pro Tier (= 0,49 ccm einer 0,5% Lösung von „W_2“, verdünnt auf 0,5 ccm Flüssigkeitsvolumen mit einer 0,6% NaCl-Lösung.) subcutan.
Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.
16,24 h: Injektion der Lösung.
16,25 h: Starke Hypermotorik und Hochspringen im Gefäß.
16,31 h: Das Tier hat Ruhelagerung eingenommen und zeigt eine etwas verlangsamte Atmung. Die Grobkraft ist nicht sehr stark beeinträchtigt. Tremor.
16,38 h: Stärkerer Tremor des Tieres besonders am Kopf. Das Tier liegt in flacher Streckung.
16,44 h: Das Tier zeigt eine stark verlangsamte und vertiefte Abdominalatmung. Anfallsweiser Körpertremor.
15,55 h: Auftreten von klonischen Zuckungen in den Extremitäten.
16,59 h: Am rechten Augenlid zeigt sich ein fibrilläres, frequentes Zittern. Sonst verharrt das Tier in Ruhelage.
17,04 h: Das Tier erhebt sich nicht mehr aus der Rückenlage. Die Extremitäten zucken anfallsweise, die Atmung ist leicht dyspnoisch und accessorisch.

17,08 h: Einzelne tonische Streckbewegungen in den Hinterbeinen zittrige Greifbewegungen mit den Vorderfüßen. Absolute Rückenlagerung.

17,10 h: Tod des Tieres (langsam-allmählich).

Toxizitäts-Tabellen über „W_2“

Tabelle 1

2,3 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	15,5	1,7825	lebt
2	15,5	1,7825	„
3	16,0	1,8400	„
4	15,0	1,7250	„
5	14,2	1,6330	„
5	14,5	1,6675	„
7	14,5	1,6675	„
8	17,0	1,9550	„
9	16,8	1,9320	„
10	16,5	1,8975	„

Tabelle 2

2,4 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	15,5	1,860	lebt
2	15,0	1,800	tot
3	13,5	1,620	tot
4	14,0	1,680	lebt
5	13,5	1,620	„
6	16,0	1,920	„
7	16,0	1,920	„
8	16,4	1,968	„
9	15,0	1,800	„
10	17,2	2,064	„

Tabelle 3

2,6 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	13,0	1,690	tot
2	13,0	1,690	„
3	13,0	1,690	„
4	13,0	1,690	lebt
5	13,5	1,755	„
6	13,8	1,794	tot
7	14,5	1,885	„
8	14,5	1,885	lebt
9	16,0	2,080	tot
10	14,2	1,846	lebt

Tabelle 4

2,8 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	16,0	2,240	tot
2	17,0	2,380	„
3	17,5	2,450	„
4	15,0	2,100	„
5	17,5	2,450	„
6	18,0	2,520	lebt
7	16,2	2,268	lebt
8	17,5	2,450	tot
9	16,0	2,240	„
10	16,0	2,240	„

Tabelle 5

2,9 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	12,5	1,8125	tot
2	12,5	1,8125	„
3	12,5	1,8125	„
4	12,0	1,7400	„
5	13,0	1,8850	„
6	13,0	1,8050	„
7	14,4	2,0880	„
8	13,2	1,9140	„
9	15,2	2,2040	„
10	12,2	1,7690	„

Ergebnisse:

auf 20 g Körpergewicht weißer Maus umgerechnet.

2,3 mg : 10 überlebend, 0 tot: Dos. tol. max.

2,4 mg : 8 „ 2 „
2,6 mg : 4 „ 6 „
2,8 mg : 2 „ 8 „
2,9 mg : 0 „ 10 „

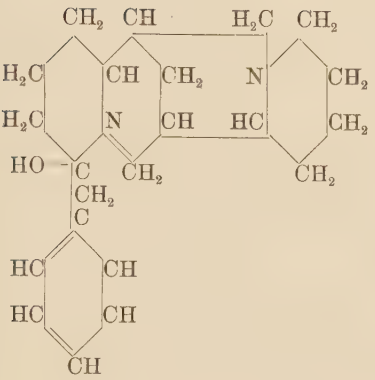
} Tödliche Dosen

Ergebnisse:

Die Untersuchungen über „W_2“ ergaben folgendes:

1. Als wichtigste Symptome:
   a) Parese mit klonisch-tonischen Krampfzuständen.
   b) Atmungsschädigung analog dem „W_1“.
2. Die Substanz wirkt akuter als „W_1“, im Sinne von Spartein. Sparteinartig ist auch die motorische Schädigung. Die Atmungsschädigung gleicht dagegen mehr dem „W_1“.
3. Dosierungsbreite und Höhe der Dosen ähnlich dem Spartein.
   0,115 — 0,145 mgr pro Gramm Tier bzw.
   2,300 — 2,900 mgr pro 20 g Tier.

„W_3“



Benzyl-Lupanol

Die dunkelgelbe Base „W_3“ wurde ebenfalls in n/10 H_2SO_4 gelöst und in cubcutaner Form verabfolgt.

Zubereitung der Lösung erfolgte in der gleichen Weise wie bei „W_2“ beschrieben.

Wirkungsweise:

Symptomatologisch und dosimetrisch zeigte sich nächste Verwandtschaft mit der Substanz „W_1“.

Der ganze Zustand und der Ablauf der Vergiftung glich weitgehend den bei „W_1“ beobachteten Symptomen, d. h. die Atmungs-Störungen traten auch hier gegenüber der motorischen Parese mit ihren Tremor-Zuständen usw. stark in den Hintergrund. Der Tod erfolgte auch hier fast unmerklich.

Als Besonderheiten sind zu vermerken:

Der sehr stark ausgeprägte Tremor, der wesentlich stärker und häufiger als bei den vorherigen Substanzen auftrat. Ausgesprochen stark war auch die Kraftlosigkeit und Apathie der Tiere unter der Einwirkung des Stoffes. Die tonischen Komponenten waren recht stark ausgebildet, sodaß es zu praeletalen, tonisch-spastischen Wälzbewegungen mit steif abge-

streckten Extremitäten kam. Daneben konnten aber auch zuweilen klonische Zwischen-Stadien beobachtet werden.

Bei der Atmungs-Störung fehlte eine stärkere Dyspnoe, dagegen war die „wogende Arrhythmie" der Atemmuskulatur mit eingeschobenen konvulsiven Zuckungen sehr typisch. Der Tod erfolgte fast stets unmerklich. Der Kopf wurde meist in leichter Streck-Stellung gehalten und die Totenstarre trat wesentlich später nach erfolgtem Exitus ein, als dies bei den Spartein-Tieren der Fall war.

An den Augen ließen sich dagegen keine Veränderungen ähnlich den „W_1"-Störungen beobachten. Bei etwa 0,350 mgr/gr Dosierung waren die äußeren Augenreflexe noch auslösbar, während dies bei 0,400 mgr/gr nicht mehr der Fall war.

Bisweilen konnte in den schweren Tremor-Zuständen eine deutliche Tachypnoe (ca 200/min) festgestellt werden.

Versuch I:

Maus von 14,0 gr Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 8,00 mg. Dosis pro Tier = 5,6 mgr (= 0,3733 ccm einer 1,5% Lösung, verdünnt mit 0,6% NaCl-Lösung auf ein Volumen von 0,5 ccm Flüssigkeit.) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.

15,12 h: Injektion der Lösung subcutan.

15,20 h: Müder-schlaffer Zustand mit latent gut erhaltener motorischer Kraft. Grobkraft ungestört und gut.

15,32 h: Flache Lagerung des Tieres mit tremorösen Zuständen. Grobkraft ist stärker eingeschränkt.

15,40 h: Stärkere Zittrigkeit des Tieres. Der Tremor tritt ausgesprochen stark und sowohl als Kopftremor wie auch als generalisierter Körper-Tremor auf.

15,46 h: Zustand hochgradiger Müdigkeit und Schlaffheit. Atmung stark verlangsamt und vertieft.

15,50 h: Grobkraft fast völlig aufgehoben und sehr stark reduziert. Atmung weiterhin verlangsamt und vertieft. Beinzuckungen.

16,08 h: Tremoranfälle mit Tachypnoe-Symptomen.
16,30 h: Das Tier kriecht langsam-zittrig unter der Beobachtungsglocke einher und zeigt eine ruhigere und flachere Atmungs-Tätigkeit.
17,00 h: Die Grobkraft hat sich wieder gebessert und ist stärker und besser geworden.
20,00 h: Das Tier verhält sich ruhig und schläfrig. Zeigt aber auf stärkere Reize eine relativ gute, wenn auch schwache und zittrige Motorik.

Versuch II:

Maus von 20,0 g Gewicht. Dosis pro 20 g Tier = 6,00 mgr. Dosis pro Tier = 6,0 mgr (= 0,4 ccm einer 1,5% Lösung verdünnt mit 0,6% NaCl-Lösung auf ein Volumen von 0,5 ccm.) subcutan.

Vor der Injektion: Normales Verhalten des Tieres.
9,08 h: Injektion der Lösung.
9,30 h: Völlige Ruhelagerung des Tieres.
9,50 h: Die Atmung ist vertieft-verlangsamt, die Grobkraft hochgradig geschwunden.
10,05 h: Stärker tremoröse Zustände und vereinzelte klonische Zuckungen besonders in den Hinterbeinen.
10,18 h: Die Grobkraft ist fast völlig geschwunden. Das Tier versucht mühsam umherzukriegen und wird intermittierend von schweren Tremorzuständen befallen!
10,25 h: Sehr starker Tremor-Zustand mit Tachypnoe. Atmung sehr vertieft, verlangsamt und accessorisch.
10,48 h: Die äußeren Augenreflexe sind nicht mehr auslösbar. Es zeigen sich vereinzelte, klonische Zuckungen in den Extremitäten, besonders Hinterbeinen.
11,03 h: Äußere Augenreflexe noch immer negativ. Auftreten von tonisch-steifen Räkel-Wälz-Bewegangen. Rückenlage wird toleriert.
11,19 h: Auftreten von „wogenden Arrhythmien“ in der Atmungsmuskulatur. Keine starke Dyspnoe!

11,25 h: Scheintoter Zustand des Tieres, mit leisen Zuckungen im Schwanz, Fuß-Vibrationen und ganz seltenen flachen Atemzügen.

11,35 h: Unmerklicher Tod des Tieres.

Toxizitäts-Tabellen über „W_3“:

Tabelle 1

5 mg pro 20 g weiße Maus subcutan.

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	21,5	5,375	lebt
2	21,5	5,375	„
3	20,0	5,000	„
4	19,4	4,850	„
5	19,0	4,750	„
6	23,0	5,750	„
7	24,0	6,000	„
8	24,0	6,000	„
9	21,0	5,250	„
10	26,0	6,550	„

Tabelle 2

6 mg pro 20 g weiße Maus subcutan.

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	24,0	7,20	lebt
2	22,5	6,75	lebt
3	20,0	6,00	tot
4	21,0	6,30	lebt
5	19,2	5,76	„
6	18,5	5,55	„
7	18,5	5,55	„
8	19,0	5,70	„
9	18,5	5,55	„
10	23,0	6,90	„

Tabelle 3

8 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	16,0	6,4	tot
2	16,0	6,4	„
3	14,5	5,8	„
4	14,0	5,6	lebt
5	14,0	5,6	„
6	14,4	5,76	„
7	13,5	5,4	„
8	15,0	6,0	„
9	15,5	6,2	„
10	14,0	5,6	tot

Tabelle 4

9 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	17,5	7,875	lebt
2	14,0	6,300	tot
3	14,5	6,525	„
4	15,0	6,750	„
5	14,5	6,525	„
6	16,2	7,270	„
7	16,0	7,200	lebt
8	16,0	7,200	tot
9	16,0	7,200	„
10	16,0	7,200	„

Tabelle 5

10 mg pro 20 g weiße Maus subcutan

Nr.	Tier-Gewicht in gr	Tier-Dosis in mg	Resultat
1	13,0	6,50	tot
2	13,0	6,50	„
3	15,2	7,60	„
4	15,0	7,50	„
5	12,0	6,00	„
6	12,5	6,25	„
7	14,8	7,40	„
8	14,0	7,00	„
9	15,0	7,50	„
10	13,3	6,75	„

Ergebnisse:

Von je 10 weißen Mäusen. Auf 20 g Körpergewicht umgerechnet:

5 mg : 10 überlebend, 0 tot: Dos. tol. maxima

6 mg : 9 „ 1 „
8 mg : 6 „ 4 „
9 mg : 2 „ 8 „
10 mg : 0 „ 10 „

} Tödliche Dosen

Zusammenfassend läßt sich über „W_3“ feststellen:

1) Als wichtigste Symptome stehen im Vordergrund:
   a) Motorische Parese mit stark tonischer Komponente.
   b) Atmungs-Störung analog der Wirkung von „W_1“.
   c) Keine charakteristischen Augensymtome. Dagegen starker Tremor und tonisch-spastische Zustände.
2) Noch chronischere Wirkung als bei „W_1.“
3) Hohe toxische Dosen und große Dosierungs-Breite.
   Die Werte der Grenzdosen schwanken zwischen:
   0,250– 0,500 mgr pro Gramm/Tier bezw.
   5,000–10,000 mgr pro 20 g Tier.

Zusammenfassung.

Symptomatologie:

Im Vordergrund des Zustandsbildes standen bei allen Substanzen die Störungen der Atmung und Motorik.

Im Einzelnen fanden sich bei Spartein: Schwere, akute Atemlähmung. Motorische Parese und klonische Krämpfe. Häufige Entleerung von Kot und Urin. Schnelle Totenstarre.

„W_1“: Ausgesprochen schlaffe Parese im Vordergrund. Mildere und allmählicher eintretende Atemstörung. Starke Augenschädigung.

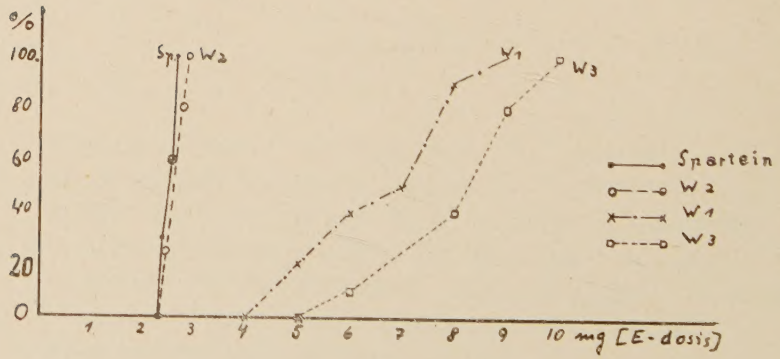
„W_2“: Motorische Parese mit tonisch-klonischen Krämpfen. Atmungsschädigung wie bei „W_1“, sonst sparteinartig.

„W_3“: Motorische Parese mit stark tonischer Komponente Atmungsstörungen wie bei „W_1“. Ausgesprochene Tremor-Anfälle, tonisch-spastische Zustände. Undeutliche Augensymptome, späte Totenstarre.

Übersicht über alle Tierversuche

Von je 10 weißen Mäusen starben:

E-Dosis in mgr	Spartein	„W_1“	„W_2“	„W_3“
2,3	—		—	
2,4	3		2	
2,6	6		6	
2,7	10		8	
2,8			10	
2,9				
4,0		—		
5,0		2		—
6,0		4		1
7,0		5		
8,0		9		4
9,0		10		8
10,88				10



Literatur.

1. Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Berlin, 1935
2. Amsler-Pick: Arch. exp. Path. u. Pharm. **84**, 60, (1919).
3. Bing-Hertz: Arch. exp. Path. u. Pharm. **12**, 392, (1880).
4. Bohnekamp-Hildebrandt: Arch. exp. Path. u. Pharm. **102**, 244, (1924).
5. Breuckmann: Arch. exp. Path. u. Pharm. **168**, 217, (1932).
6. Cushney-Matthews: Arch. exp. Path. u. Pharm. **35**, 129, (1895).
7. Dreser: Arch. exp. Path. u. Pharm. **24**, 234, (1888).
8. Fick: Arch exp. Path. u. Pharm. **1**, 397, (1873).
9. Flury-Zernik: Zusammenstellg. d. toxischen u. letalen Dosen. Berlin 1935
10. Heffter: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. 2. Bd /II. S. 724 ff.
11. Hildebrandt: Arch. exp. Path. u. Pharm. **101**, 136. (1924).
12. Kleine: Klinische Wochenschrift 18. Jahrgang Nr. 10/1937.
13. Kroeber: Das neuzeitliche Kräuterbuch, Leipzig 1935. II.
14. Kurloff: Arch. Klin. Med. 45/57. 1889.
15. Lenaschew: Zschr. Klin. Med. 16/56, 1899.
16. Merk: Jahresberichte über Neuerungen auf den Gebieten der Pharmokotherapie und Pharmazie. 50. Jahrgang, Darmstadt 1936. S. 111—129.
17. Meyer: Arch. exp. Path. u. Pharm. **32**, 101, (1893)
18. Muto-Ishizaka: Arch. exp. Path. u. Pharm. **50**, 1, (1903).
19. Raymond Hamet: Arch. exp. Path. u. Pharm. **158**, 195, (1930),
20. Stössel: Zbl. ges. Therapie 1887/133.
21. Thoms: Handbuch der Pharmazie, Berlin 1929, VI/2.
22. Tschirch: Handbuch der Pharmakognosie Leipzig, 1923 III.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Schulemann für die Überlassung des Themas und tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung sowie Herrn Dr. med. Zipf für die zuvorkommende Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen meinen aufrichtigen und verbindlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Walter Enste, am 24. März 1912 zu Bonn a. Rhein, als Sohn des Kaufmannes Anton Enste und seiner Ehefrau Elise, geb. Lausberg.

Ich besuchte zunächst die Volksschule und von Ostern 1923 an das Städtische Gymnasium meiner Heimatstadt, wo ich Ostern 1932 meine Reifeprüfung bestand. Ab Ostern 1933 wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und absolvierte meine vorklinischen Semester in Bonn, wo ich im Herbst 1935 das Medizinische Vorexamen ablegte. Meine klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Bonn, wo ich am 3. Dezember 1938 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Anschließend war ich zunächst vier Monate an der Inneren Medizinischen Klinik in Bonn und bin jetzt an der Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Hamburg-Altona als Medizinalpraktikant tätig.